

HNO 2016 · 64:822–830  
 DOI 10.1007/s00106-016-0254-3  
 Online publiziert: 19. Oktober 2016  
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

## Redaktion

Prof. Dr. W. Baumgartner, Wien  
 Prof. Dr. P. K. Plinkert, Heidelberg  
 Prof. Dr. M. Ptak, Hannover  
 Prof. Dr. C. Sittel, Stuttgart  
 Prof. Dr. N. Stasche, Kaiserslautern  
 Prof. Dr. B. Wollenberg, Lübeck



CrossMark

**Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) entstehen infolge der nichtlinearen Schallverarbeitung in der Cochlea und bieten eine nichtinvasive, objektive Diagnostik von Innenohrfunktionsstörungen. Konventionelle DPOAE-Verfahren und transient evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE) ermöglichen die Detektion eines Hörverlusts nur mit unbefriedigender Genauigkeit. Mithilfe der Kurzpuls-DPOAE und einer auf die Generationsmechanismen der DPOAE angepassten Datenanalyse wird die Genauigkeit erheblich erhöht, sodass auch eine quantitative Diagnostik ermöglicht wird.**

## Hintergrund

Otoakustische Emissionen (OAE) sind im Gehörgang messbare Schallwellen, die infolge eines akustischen Reizes als Begleiterscheinung des nichtlinearen Verstärkungsmechanismus in der Cochlea entstehen (**Abb. 1**). Dabei werden hydrodynamische Schwingungen, ausgelöst von Schallreizen mit niedrigem oder moderatem Pegel, innerhalb der Cochlea lokal verstärkt, um eine Erregung der inneren Haarsinneszellen (IHZ) zu

Die englische Version dieses Beitrags ist unter doi:10.1007/s00106-016-0267-y zu finden.

Diese Veröffentlichung ist Hans-Peter Zenner in herzlichster Dankbarkeit für seine langjährige und fruchtbare Unterstützung der Hörforschung in Tübingen gewidmet.

D. Zelle · E. Dalhoff · A. W. Gummer

Sektion für Physiologische Akustik und Kommunikation, Universitäts-HNO-Klinik Tübingen, Tübingen, Deutschland

# Objektive Hördiagnostik mit DPOAE

## Neue Erkenntnisse zur Generierung und klinischen Anwendung

erreichen. Ein intakter cochleärer Verstärker ist für die niedrige Hörschwelle, die hohe Frequenzselektivität sowie den breiten Dynamikbereich des menschlichen Hörsystems unabdingbar [1].

Seit der Entdeckung der OAE durch Kemp 1978 [13] haben sich in der klinischen Anwendung zur qualitativen Erfassung von Innenohrfunktionsstörungen infolge eines beschädigten cochleären Verstärkers zwei verschiedene Emissionstypen etabliert – transitorisch evozierte OAE (TEOAE) und Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) [10]. TEOAE entstehen als Antwort auf einen kurzen Klickreiz und bilden infolge des breitbandigen Charakters des Stimulus die Funktionsfähigkeit des cochleären Verstärkers in einem Frequenzbereich von 1 bis 5 kHz ab [11], wobei eine Bewertung der TEOAE im Frequenzband um 2 kHz zur Identifikation von Hörschädigungen am besten geeignet ist [18].

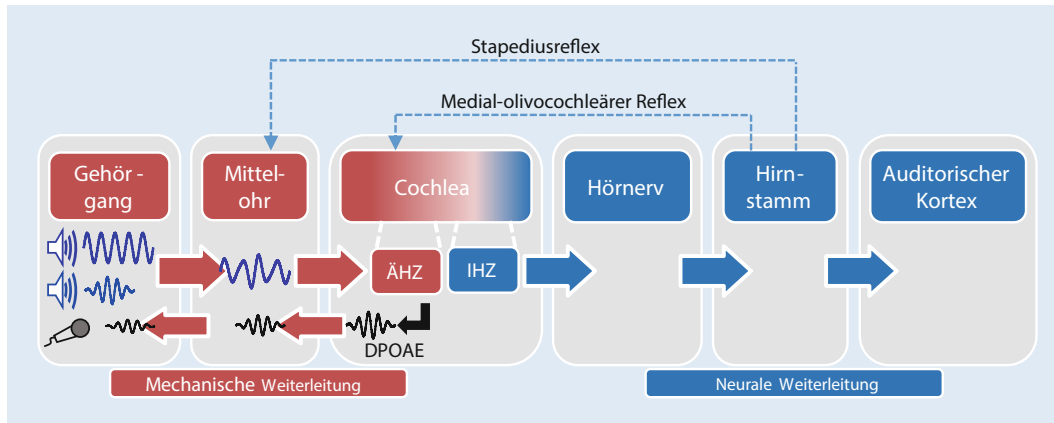
DPOAE entstehen infolge der simultanen Anregung der Cochlea mit zwei Primärtönen mit den Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  [14]. Bei geeigneter Wahl der Stimulusparameter ( $f_2/f_1 = 1,2$  und  $L_1 \geq L_2$ ) überlappen sich die von den Primärtönen ausgelösten Wanderwellen in der Cochlea in einem Bereich basal zum charakteristischen Ort der Frequenz  $f_2$  (**Abb. 2d**). In diesem Überlappungsbereich kommt es infolge der nichtlinearen Abhängigkeit der Öffnungswahrscheinlichkeit der an der mechanoelektrischen Transduktion (MET) beteiligten Ionenkanäle in den Stereozilien zu Intermodulationen zwi-

schen den Rezeptorströmen bei  $f_1$  und  $f_2$ . Infolge der elektromechanischen Transduktion (EMT) des Somas der äußeren Haarsinneszellen (ÄHZ) werden Intermodulationspotenziale in Kräfte umgewandelt und in die cochleäre Trennwand und Flüssigkeiten eingekoppelt. Die daraus entstehenden Vibrationen pflanzen sich z. T. retrograd entlang der Cochlea fort, versetzen das Mittelohr in Bewegung und sind im Gehörgang als DPOAE messbar [1].

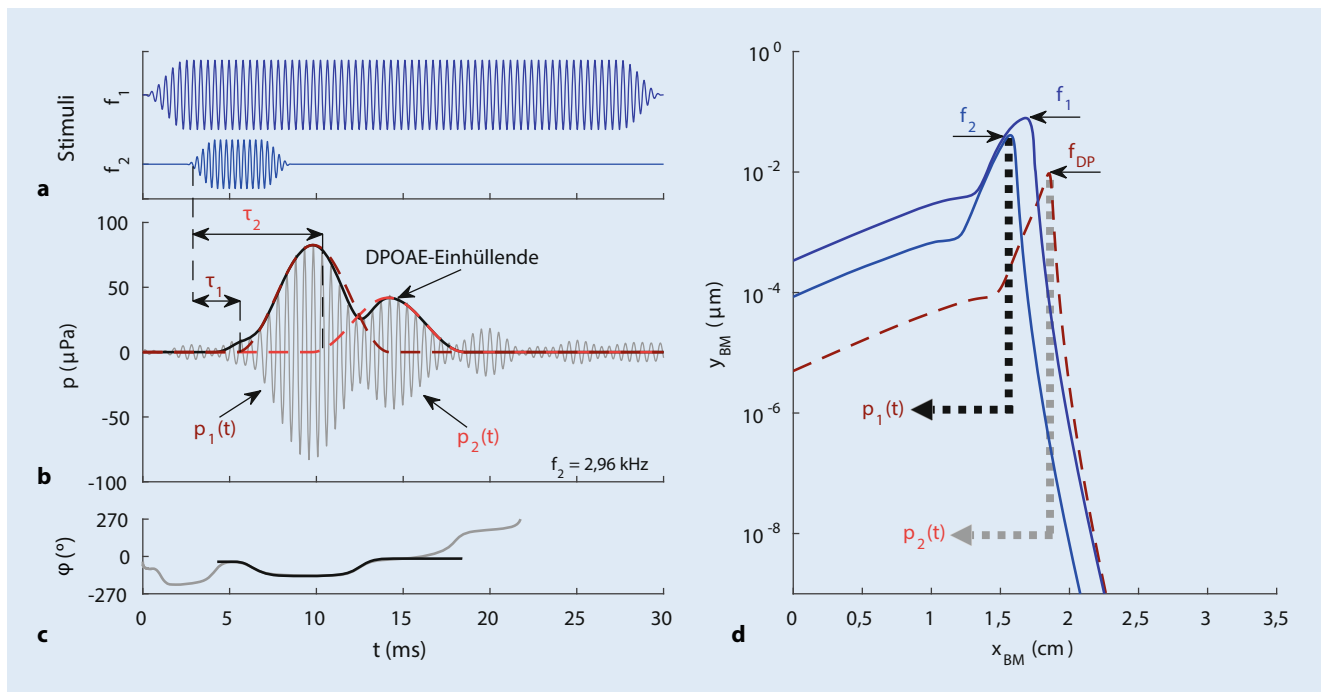
Beim Menschen ist das Distorsionsprodukt der kubischen Differenzfrequenz  $f_{DP} = 2f_1 - f_2$  am stärksten ausgeprägt und wird in der klinischen Praxis zur frequenzspezifischen Aussage über die Funktionsfähigkeit des cochleären Verstärkers verwendet. Dazu steht dem Untersucher ein sog. DP-Gramm zur Verfügung, das Amplitude oder Pegel der DPOAE in Abhängigkeit von der Anregungsfrequenz darstellt.

In der klinischen Praxis werden sowohl DP-Gramme als auch TEOAE üblicherweise zur dichotomischen Diagnose verwendet [11], deren Zuverlässigkeit jedoch aufgrund der interindividuellen Pegelabhängigkeit der OAE sowie der variablen Mittelohrübertragungsfunktion unbefriedigend ist.

TEOAE sind bis zu einem Hörverlust von etwa 30 dB messbar, geben dabei jedoch nur eine eingeschränkte Aussage über die Frequenzspezifität einer etwaigen Hörschädigung [10]. Dagegen wird die Interpretation von konventionell gemessenen DPOAE durch ihr mögliches Vorhandensein auch bei hochgra-



**Abb. 1** ◀ DPOAE-Aufnahme zur direkten Bewertung des funktionellen Zustands des cochleären Verstärkers im menschlichen Hörsystem. ÄHZ äußere Haarsinneszellen, IHZ innere Haarsinneszellen



**Abb. 2** ▲ Kurzpulsstimulation der Cochlea zur Separierung von DPOAE-Komponenten im Zeit- und Phasensignal. **a** Die zwei Stimulustöne bei Frequenzen  $f_1$  (30 ms gepulst, „quasikontinuierlich“) und  $f_2$  („kurz gepulst“). **b** Zeitsignale. Graue Linie gemessenes Zeitsignal. Dunkelrot gestrichelte Linie Einhüllende der berechneten Distorsionskomponente,  $p_1(t)$ . Hellrot gestrichelte Linie Einhüllende der berechneten Reflexionskomponente,  $p_2(t)$ . Schwarze Linie Einhüllende des berechneten DPOAE-Signals,  $p_1(t) + p_2(t)$ . Bezogen auf den Beginn des  $f_2$ -Pulses entsteht  $p_1(t)$  mit einer Verzögerung von  $\tau_1$  bzw.  $p_2(t)$  mit  $\tau_2$ . **c** Phasensignale. Graue Linie gemessenes Phasensignal. Schwarze Linie Phasensignal des berechneten DPOAE-Signals,  $p_1(t) + p_2(t)$ . **d** Entstehung der DPOAE-Quellenkomponente. Einhüllende der Wanderwellen einzelner Töne als Funktion des Abstands von der Basis der Basilarmembran (BM),  $x_{BM}$ . Dunkelblaue Linie  $f_2$ -Ton. Hellblaue Linie  $f_1$ -Ton. Rot gestrichelte Linie  $f_{DP}$ -Ton. Erzeugt wird  $p_1(t)$  in der Nähe des Maximums der Einhüllenden für den  $f_2$ -Ton bzw.  $p_2(t)$  beim Maximum für den  $f_{DP}$ -Ton. DPOAE Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen

diger Hörminderung erschwert. So wurden DPOAE beispielsweise *post mortem* in Wüstenrennmäusen mit hohen Anreizungspegel ( $L_1 = L_2 = 70$  dB SPL) bis 2 h nach Eintritt des Todes gemessen [19]. Diese zunächst verwunderliche Tatsache klärt sich bei Betrachtung der für die EMT notwendigen elektrischen Energiezufuhr, die sich aus dem Ruhemembran-

potenzial der ÄHZ sowie dem endocochleären Potenzial ergibt. Während Letzteres eine aktive Na-K-Pumpe erfordert und *post mortem* innerhalb von 2 min auf 0 mV abfällt, bleibt das Ruhemembranpotenzial aufgrund der passiven Ionenkonzentrationsgradienten für eine längere Zeit *post mortem* bestehen. Mit dem Zusammenbrechen des endocochleären

Potenzials nimmt die cochleäre Verstärkung erheblich ab. Die biomechanische Struktur zur Generierung von Intermolekulationen bleibt jedoch bestehen und kann bei Stimulation mit hinreichend hohen Pegeln zur Entstehung von DPOAE führen; sie sind auch im Menschen bis zu einem Hörverlust von 50 dB detektierbar [10]. Es ist daher i. Allg. in der

HNO 2016 · 64:822–830 DOI 10.1007/s00106-016-0254-3  
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

D. Zelle · E. Dalhoff · A. W. Gummer

## Objektive Hördiagnostik mit DPOAE. Neue Erkenntnisse zur Generierung und klinischen Anwendung

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) und transient evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE) sind im Gehörgang messbare Schallwellen, die als Nebenerscheinung der cochleären Verstärkung entstehen und ein objektives Verfahren zur Diagnostik von Innenohrfunktionsstörungen darstellen. Konventionelle DPOAE- und TEOAE-Verfahren ermöglichen die Detektion eines Hörverlusts jedoch nur mit unbefriedigender Genauigkeit.

**Fragestellung.** Durch Berücksichtigung des Entstehungsmechanismus der DPOAE soll deren Genauigkeit in der Innenohrdiagnostik gesteigert werden.

**Material und Methode.** DPOAE bestehen aus zwei an unterschiedlichen Orten der

Cochlea entstehenden Komponenten, welche Artefakte aufgrund von Interferenz erzeugen können und mithilfe von Kurzpulsstimulation im Zeitbereich getrennt werden. Optimale Anregungspegel werden zur Akquise von DPOAE mit möglichst maximaler Amplitude verwendet. DPOAE-Daten und Békésy-Audiogramme wurden von 41 Probanden in einem klinisch relevanten Frequenzbereich von 1,5 bis 6 kHz erfasst.

**Ergebnisse.** Kurzpuls-Primärtöne ermöglichen eine artefaktfreie Erfassung von DPOAE. Die mittels semilogarithmischen Wachstumsfunktionen geschätzten Distorsionsproduktschwellen korrelieren signifikant mit den subjektiv erfassten Hörschwellen und ermöglichen die Detektion eines Hörverlusts

von  $\geq 20$  dB HL mit 95 % Sensitivität bei nur 5 % falsch-positiven Diagnosen. Diese Genauigkeit wurde mit einer Messzeit von etwa 1–2 min pro Frequenz erreicht.

**Schlussfolgerungen.** Durch die Komponententrennung der Kurzpuls-DPOAE und Anwendung von optimalen Anregungsparametern kann die Genauigkeit in der Diagnostik von Schädigungen des cochleären Verstärkers über die von konventionellen DPOAE- und TEOAE-Verfahren hinaus gesteigert werden.

### Schlüsselwörter

Akustische Stimulation · Hören · Cochleärer Verstärker · Hörschwelle · Schwerhörigkeit

## Objective audiometry with DPOAEs. New findings for generation mechanisms and clinical applications. German version

### Abstract

**Background.** Distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) are sound waves generated as byproducts of the cochlear amplifier. These are measurable in the auditory canal and represent an objective method for diagnosing functional disorders of the inner ear. Conventional DPOAE and TEOAE methods permit detection of hearing impairment, but with less than desirable accuracy.

**Objective.** By accounting for DPOAE generation mechanisms, the aim is to improve the accuracy of inner-ear diagnosis.

**Materials and methods.** DPOAEs consist of two components, which emerge at different

positions along the cochlea and which may cause artifacts due to mutual interference. Here, the two components are separated in the time domain using short stimulus pulses. Optimized stimulus levels facilitate the acquisition of DPOAEs with maximum amplitudes. DPOAE and Békésy audiograms were recorded from 41 subjects in a clinically relevant frequency range of 1.5 to 6 kHz.

**Results.** The short stimulus pulses allowed artifact-free measurement of DPOAEs. Semilogarithmic input–output functions yielded estimated distortion product thresholds, which were significantly correlated with the subjectively acquired Békésy thresholds. In addition, they allowed detection

of hearing impairment from 20 dB HL, with 95 % sensitivity and only a 5 % false-positive rate. This accuracy was achieved with a measurement time of about 1–2 min per frequency.

**Conclusions.** Compared to conventional DPOAE and TEOAE methods, separation of DPOAE components using short-pulse DPOAEs in combination with optimized stimulus parameters considerably enhances the accuracy of DPOAEs for diagnosing impairment of the cochlear amplifier.

### Keywords

Acoustic stimulation · Hearing · Cochlear amplifier · Auditory threshold · Hearing loss

klinischen Praxis empfehlenswert, sich auf niedrige bis moderate Anregungspegel zu beschränken und gleichzeitig die Pegelabhängigkeit der Emissionen zu berücksichtigen [25].

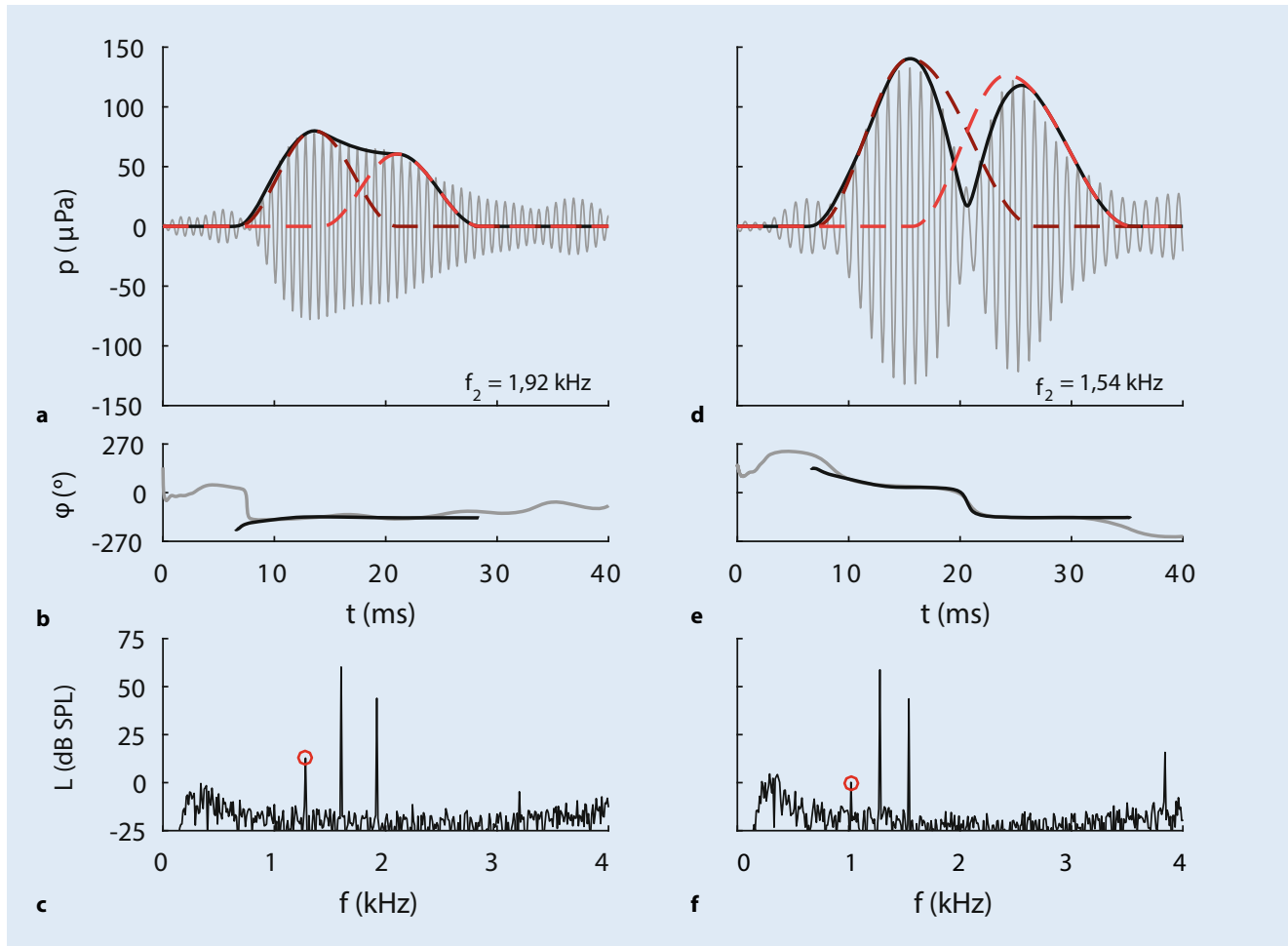
### Generierung von DPOAE in der Cochlea

DPOAE bestehen im Wesentlichen aus zwei Beiträgen, die an verschiedenen Orten entlang der Basilarmembran (BM) durch unterschiedliche Mechanismen entstehen [20]. In der Nähe des Abbil-

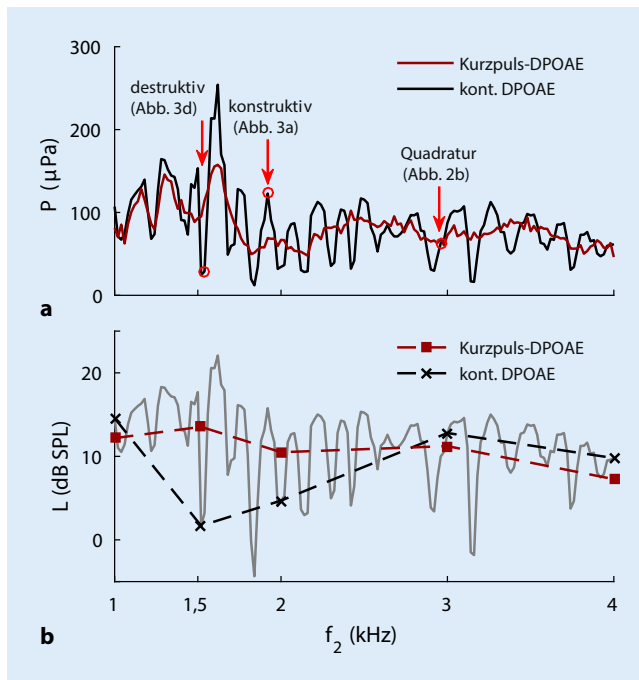
dungsorts des  $f_2$ -Tons,  $x_{BM}(f_2)$ , entsteht infolge der nichtlinearen Interaktion der Wanderwellen der beiden Primärtöne (dunkelblaue und blaue Linien in **Abb. 2d**) eine sog. nichtlineare Distorsionskomponente,  $p_1(t)$ , die zudem als intracochleärer Stimulus mit der Distorsionsproduktfrequenz  $f_{DP}$  wirkt. Dadurch wird eine weitere anterograde Wanderwelle (rote gestrichelte Linie, **Abb. 2d**) erzeugt, welche ihr Maximum am tonotopischen Ort des  $f_{DP}$ -Tons,  $x_{BM}(f_{DP})$ , bildet. Dort entsteht durch kohärente Reflexionen an Unre-

gelmäßigkeiten der mechanischen Impedanzen im Corti-Organ eine zweite DPOAE-Komponente,  $p_2(t)$ , die sog. kohärente Reflexionskomponente. Dabei ermöglicht erst die lokale Verstärkung der Wanderwelle bei  $x_{BM}(f_{DP})$  eine kohärente Reflexion durch Summation von gleichphasigen, lokal verteilten Reflexionen, analog zur Generierung von Stimulusfrequenz-OAE [1].

Beide Beiträge – die nichtlineare Distorsionskomponente und die kohärente Reflexionskomponente –, jede Komponente mit Frequenz  $f_{DP}$ , propagieren

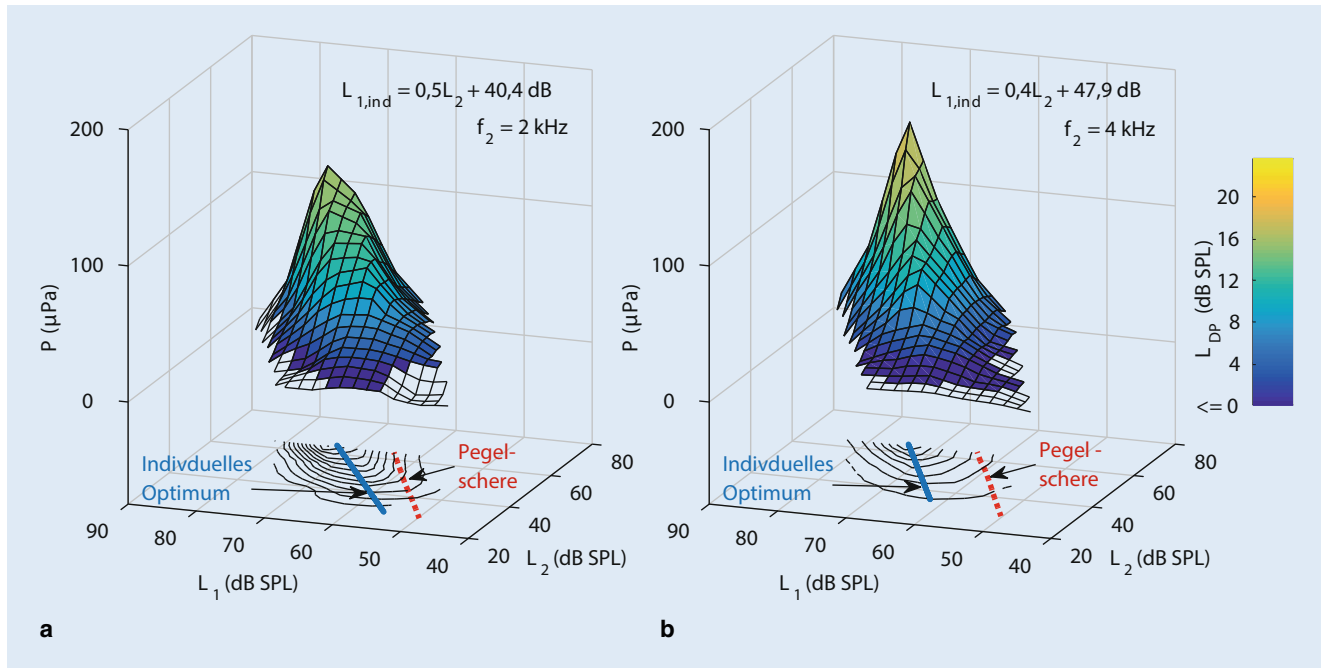


**Abb. 3** ▲ Kurzpuls-DPOAE im Zeitbereich bei konstruktiver (a, b) und destruktiver (d, e) Interferenz sowie entsprechende Messung des Amplitudenspektrums mit kontinuierlichen Stimuli (c, f). Rote Kreise Spektralkomponenten bei  $f_{DP} = 2f_1 - f_2$



**Abb. 4** ◀ Hochaufgelöste DP-Gramme (a) mit zugehörigen konventionellen DP-Grammen (b) eines normalhörenden Probanden. Die roten Kreise kennzeichnen beispielhaft Frequenzen ( $f_2$ ), bei denen konstruktive, destruktive bzw. Quadratur-Interferenzen hervorgerufen wurden. kont. DPOAE kontinuierliche Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen

retrograd zum Gehörgang, wo sie als ein DPOAE-Signal messbar sind. In Abhängigkeit von dem Amplitudenverhältnis und den relativen Phasendifferenzen zwischen den beiden DPOAE-Komponenten kommt es zu Interferenzeffekten, die als quasiperiodische Variation der DPOAE-Amplitude im hochaufgelösten DP-Gramm sichtbar wird, die sog. DPOAE-Feinstruktur [3, 17]. So kann destruktive Interferenz, d.h. eine relative Phasendifferenz von 180°, bei ähnlichen Amplituden der beiden DPOAE-Quellkomponenten zur Auslöschung der DPOAE führen und dadurch fälschlicherweise eine Schädigung des cochleären Verstärkers vortäuschen. In diagnostischer Hinsicht kann die kohärente Reflexionskomponente bei Verwendung konventioneller DPOAE-Verfahren als biologisches Störsignal gesehen werden.



**Abb. 5** ▲ Pegelkarten zur Ermittlung des optimalen DPOAE-Anregungspegels, individuell für jede Stimulusfrequenz und jeden Probanden. Die lineare Gleichung liefert den optimalen  $L_1$ -Wert für einen gegebenen  $L_2$ -Wert, genannt das „individuelle Optimum“,  $L_{1,ind}$

## Möglichkeiten zur DPOAE-Quellentrennung

Die Ursache für die Störanfälligkeit konventioneller DPOAE-Anregungsparadigmen liegt in der Verwendung von kontinuierlichen Anregungstönen und der Extraktion der DPOAE mittels Spektralanalyse (Abb. 3c, f), da hiermit nicht zwischen den beiden DPOAE-Komponenten unterschieden werden kann und die Messung durch Interferenz beeinflusst wird. In der Vergangenheit wurden verschiedene Methoden zur Unterdrückung oder Trennung der kohärenten Reflexionskomponente entwickelt. So haben Zenner und Kollegen [9] die kohärente Reflexionskomponente mithilfe eines dritten Primärtons – genannt Suppressor – bei einer Frequenz ähnlich zu  $f_{DP}$  unterdrückt, was zu einer erheblichen Reduzierung der Feinstruktur führte. Jedoch zeigte sich, dass der optimale Anregungspegel des dritten Primärtons eine hohe interindividuelle Variabilität aufwies [6]. Alternative Verfahren erfordern entweder die Erfassung eines hochaufgelösten DP-Gramms [12] oder die Verwendung von Chirp-Primärtonen, welche einen

breiten Frequenzbereich durchlaufen [16]. Beide Methoden liefern zwar Informationen weit über audiometrische Testfrequenzen hinaus, erfordern jedoch eine entsprechend höhere Messzeit.

Ein vielversprechender Ansatz zur Trennung der DPOAE-Komponenten ist die Verwendung von Kurzpuls-DPOAE und die Auswertung der DPOAE-Signale im Zeitbereich [22, 24], wie sie in Abb. 2 dargestellt wird. Dabei werden die unterschiedlichen Latenzen der DPOAE-Komponenten ausgenutzt [21]. Durch Verwendung von kurzen  $f_2$ -Pulsen (Abb. 2a), deren Länge ungefähr der Verzögerung der Reflexionskomponente relativ zur Distorsionskomponente entspricht, wird Intermodulation in der Nähe vom  $f_2$ -tonotopischen Ort (Abb. 2d) nur für eine beschränkte Zeit ermöglicht. Die dadurch entstehende Distorsionskomponente,  $p_1(t)$ , wird mit einer Verzögerung  $\tau_1$ , relativ zum Beginn des  $f_2$ -Pulses, vom Mikrofon erfasst und klingt nach Ausschalten des  $f_2$ -Pulses ab, während die Reflexionskomponente,  $p_2(t)$ , den Gehörgang mit der längeren Latenz  $\tau_2$  erreicht (Abb. 2b). Die für die klinische Praxis relevante Distorsionskomponente kann

nun durch Abtastung der Einhüllenden (schwarze Linie, Abb. 2b) der Kurzpuls-DPOAE an einem Zeitpunkt vor Auftreten von Interferenz durch die Reflexionskomponente erhalten werden [22].

Eine weitere Methode, die die Quantifizierung der Zeitverläufe beider Komponenten ermöglicht, schätzt diese durch Anpassung der Signalantwort an eine mathematische Modellfunktion [24]. Die Einhüllenden der identifizierten DPOAE-Komponenten sind in Abb. 2b und 3a, d für die drei Phasenbeziehungen Quadratur, konstruktive und destruktive Interferenz dargestellt. Die dunkelroten, gestrichelten Linien zeigen den Verlauf der Distorsionskomponenten,  $p_1(t)$ , während die hellroten, gestrichelten Linien die Reflexionskomponenten,  $p_2(t)$ , abbilden. Die Abb. 2c und 3b, e zeigen den Verlauf der instantanen Phase des gemessenen Signals (graue Linie) und der berechneten DPOAE-Antwort (schwarze Linie). Der Interferenztyp zwischen den Distorsions- und der Reflexionskomponenten kann aus der Zeit- und Phasenantwort der DPOAE abgeleitet werden. Destruktive Interferenz führt beispielsweise zu einem Einschnitt des DPOAE-



Signals im Überlappungsbereich beider Komponenten (**Abb. 3d**) und einem Phasensprung, sobald die Reflexionskomponente überwiegt (**Abb. 3e**).

## Artefaktfreie Erfassung von DPOAE

Die **Abb. 3c, f** zeigen jeweils ein Amplitudenspektrum einer konventionellen DPOAE-Messung mittels kontinuierlicher Anregungstöne bei  $f_2 = 1,92$  kHz bzw.  $1,54$  kHz für einen normalhörenden Probanden. Der ermittelte DPOAE-Pegel ist aufgrund der konstruktiven Interferenz in **Abb. 3c** mit  $12,8$  dB SPL im Vergleich zur destruktiven Interferenz in **Abb. 3f** mit  $0,2$  dB SPL deutlich größer. Das zugehörige, mit kontinuierlichen Primärtönen erfasste DP-Gramm des Probanden ist in **Abb. 4a** dargestellt (schwarze Linie). Durch die hohe Frequenzauflösung des DP-Gramms ( $\Delta f_2 = 20$  Hz) wird die DPOAE-Feinstruktur als quasiperiodische Variation der DPOAE-Amplitude deutlich. Im klinischen Alltag wird das DP-Gramm i. d. R. aber nur bei den in der klinischen Audiometrie üblichen Frequenzen erfasst, wodurch eine Unterscheidung zwischen Artefakten aufgrund von Interferenzeffekten und einer frequenzspezifischen Hörminderung nur eingeschränkt möglich ist. Die **Abb. 4b** rekonstruiert ein klinisches DP-Gramm (schwarze gestrichelte Linie) aus dem hochaufgelösten DP-Gramm in **Abb. 4a**. Infolge der Feinstruktur wird für die Frequenzen  $f_2 = 1,5$  und  $2$  kHz ein DPOAE-Pegel nahe  $0$  dB SPL im DP-Gramm angegeben, der nicht der eigentlichen Funktionalität des cochleären Verstärkers entspricht. Mithilfe der Kurzpuls-DPOAE kann die Feinstruktur erheblich reduziert werden, indem nur die Distorsionskomponente zur Bestimmung des DP-Gramms herangezogen wird (rote Linie in **Abb. 4a**). Das daraus abgeleitete DP-Gramm bei audiometrisch üblichen Frequenzen (rote gestrichelte Linie, **Abb. 4b**) gibt nun die Innenohrfunktionalität korrekt wieder.

## Optimiertes DPOAE-Anregungsparadigma

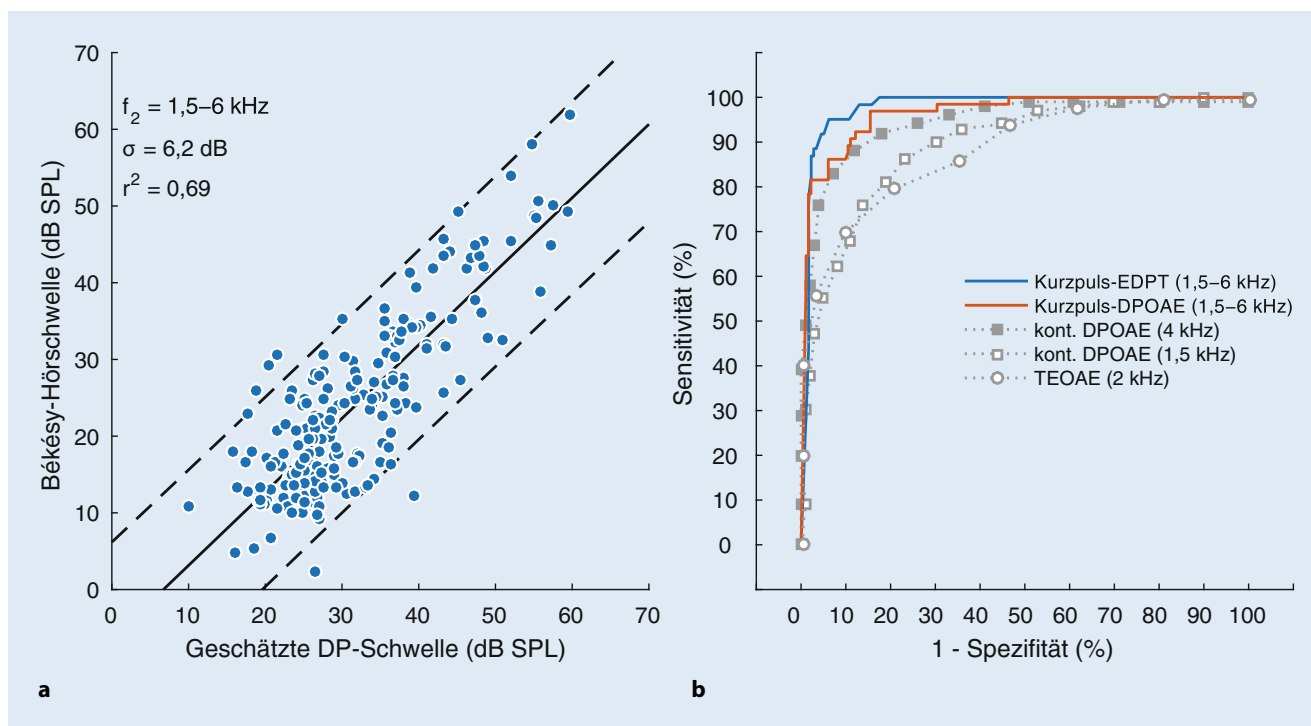
Artefakte infolge der Zweikomponentenproblematik stellen jedoch nicht die alleinige Ursache für die unzureichende Zuverlässigkeit von DPOAE bei der Identifikation von Hörschädigungen dar. Wie bei allen OAE unterliegt eine Auswertung der Pegel allein interindividuellen Schwankungen, die vermutlich vorwiegend auf die zweifache Mittelohrübertragung zurückzuführen sind [4]. Eine erweiterte OAE-Diagnostik stellen daher sog. DPOAE-Wachstumsfunktionen dar, die die DPOAE-Amplitude als Funktion des Anregungspegels  $L_2$  für jede Testfrequenz semilogarithmisch abbilden. Durch Extrapolation einer Regressionsgerade wird dann eine sog. geschätzte Distorsionsproduktschwelle („estimated distortion-product threshold“, EDPT) ermittelt, die im Idealfall weitgehend unabhängig von der Mittelohrübertragung ist [2]. Dieses auf DPOAE-Wachstumsfunktionen basierende Verfahren erfordert besondere Sorgfalt bei der Einstellung der Anregungspegel. Hierzu kann z. B. die sog. Pegelschere [15] eingesetzt werden, die das Verhältnis der Primärtonpegel mit  $L_1 = 0,4L_2 + 39$  dB (unabhängig von Stimulusfrequenz) vorgibt und damit die unterschiedliche Kompressibilität der Primärtöne am  $f_2$ -tonotopischen Ort der BM berücksichtigt. Die **Abb. 2d** zeigt schematisch den Idealfall, bei dem die Schwingungsamplituden der  $f_1$ - und  $f_2$ -Wanderwelle am  $f_2$ -Ort identisch sind. Somit besteht ein möglichst maximaler Überlappungsbereich, und damit wird auch eine maximale DPOAE-Amplitude ermöglicht.

Bisherige Untersuchungen zur Bestimmung von optimalen Anregungspegeln berücksichtigten jedoch keine etwaigen Interferenzeffekte durch die kohärente Reflexionskomponente. Eine kürzlich veröffentlichte Studie nutzte sowohl Kurzpulsstimulation als auch kontinuierliche Anregungstöne zur Ermittlung von optimalen DPOAE-Anregungspegeln für einen klinisch relevanten Frequenzbereich von  $f_2 = 1$  bis  $8$  kHz [25]. Zur Ermittlung von optimalen  $L_1$ - $L_2$ -Anregungspaaren wurden

Pegelkarten erfasst, die die DPOAE-Amplitude über den Anregungspegel  $L_1$  und  $L_2$  darstellen. Die **Abb. 5a, b** zeigen exemplarisch für einen normalhörenden Probanden jeweils eine mit Kurzpuls-DPOAE bei  $f_2 = 2$  bzw.  $4$  kHz erfasste Pegelkarte. Die  $L_1$ - $L_2$ -Ebenen zeigen jeweils: 1) die Kontur der Pegelkarte (schwarze Linien), 2) die Anregungspegel nach der Pegelschere (rote gestrichelte Linie), und 3) die individuell ermittelten optimalen  $L_1$ - $L_2$ -Paare ( $L_{1,ind}$ ; blaue Linie). Bei beiden Pegelkarten ermöglicht die frequenzunabhängige Pegelschere keine optimale Überlappung zwischen den Wanderwellen der Primärtöne. Dies ist an den DPOAE-Amplituden ersichtlich, welche für die Pegelschere deutlich niedriger im Vergleich zum individuellen, frequenzspezifischen Optimum sind. Dabei zeigte sich in der Auswertung der Populationsdaten in [25], dass Anregungspegel zur Maximierung der Überlappung der beiden Wanderwellen und somit der Amplitude der nichtlinearen Distorsionskomponente eine signifikante Frequenzabhängigkeit aufweisen.

## Bedeutung für Diagnostik und Screening

Mithilfe von Kurzpuls-DPOAE und den in [25] angegebenen optimalen, frequenzspezifischen Anregungspegeln lässt sich die Präzision der OAE-Diagnostik erheblich verbessern, und zwar nicht nur gegenüber bisherigen DPOAE-Verfahren, sondern auch gegenüber den TEOAE. Die aus wissenschaftlicher Sicht aussagekräftigste Methode, die Präzision einer OAE-Diagnostik zu bewerten, liefert unseres Erachtens eine Korrelation zwischen einem quantitativen diagnostischen Maß und einem geeigneten „Goldstandard“. Im Fall der DPOAE korreliert man beispielsweise die EDPT mit der tonaudiometrischen Schwelle. Die **Abb. 6a** zeigt für Frequenzen von  $1,5$  bis  $6$  kHz die Korrelation der EDPT mit den zugehörigen Schwellen der Békésy-Tonaudiometrie [5, 26] für 41 Normalhörende und Probanden mit sensorineuraler Schwerhörigkeit. Die Standardabweichung der Schwellenschätzung,  $\sigma$ , beträgt  $6,2$  dB, der



**Abb. 6** ▲ **a** Békésy-Hörschwelle in Abhängigkeit von der geschätzten DPOAE-Schwelle für 41 Normalhörende und Probanden mit sensorineuraler Schwerhörigkeit. **b** ROC-Kurve zur Hörverlustdetektion mittels Kurzpuls-DPOAE (volle Linien) im Vergleich zu konventionellen DPOAE- und TEOAE-Verfahren (gestrichelte Linien). DP Distorsionsprodukte; EDPT geschätzte Distorsionsproduktschwelle („estimated distortion-product threshold“); kont. DPOAE kontinuierliche Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen; TEOAE transitorisch evozierte OAE

quadrierte Korrelationskoeffizient,  $r^2$ , beträgt 0,69, und das 95 %-Konfidenzintervall (gestrichelte Linien) kann mit  $\pm 12,5$  dB als Genauigkeit des Diagnoseverfahrens interpretiert werden. Die Schwellenschätzungen sind näherungsweise normalverteilt: Mit 6/238 Schätzungen liegen sogar nur 2,5 % außerhalb des Konfidenzintervalls; bei Normalverteilung wären 5 % zu erwarten.

Dagegen erreichen EDPT in der Arbeit von Boege und Janssen [2], die mit Pegelschere und kontinuierlicher Stimulation bei Normalhörenden und Probanden mit sensorineuraler Schwerhörigkeit erfasst wurden, nur ein  $r^2 = 0,42$  und ein  $\sigma = 10,9$  dB. In dieser Arbeit [2] deutet zudem die Steigung der Regressionsgerade zwischen tonaudiometrischer Schwelle und EDPT von 1,18 dB/dB darauf hin, dass das untersuchte Kollektiv auch Schädigungen über den cochleären Verstärker hinaus beinhaltet, welche durch OAE nicht erfasst werden können. Die in dieser Arbeit vorliegende Steigung von  $0,96 \pm 0,04$  dB/dB (Abb. 6a) deutet hingegen auf Schallempfindungsstörun-

gen überwiegend infolge eines defekten cochleären Verstärkers hin.

Für viele Verfahren der OAE-Diagnostik liegen solche Korrelationsanalysen nicht oder nur in sehr eingeschränktem Maße vor. In der Praxis hätten sie bei der Genauigkeit der bisher eingesetzten Methoden keine große Bedeutung, da keine quantitativen Schlüsse gezogen, sondern dichotomische Entscheidungen hinsichtlich der Intaktheit des cochleären Verstärkers getroffen werden. Die Qualität dichotomischer Entscheidungen wird anhand einer Grenzwertoptimierungs- bzw. ROC-Kurve („receiver operating characteristic“) beurteilt. Dabei wird die Sensitivität (Richtig-positiv-Rate) als Funktion von 1-Spezifität (Falsch-positiv-Rate) dargestellt. Für die genannten Daten von 41 Probanden wurde eine ROC-Kurve für den hypothetischen Anwendungsfall der Entscheidung: „Normalhörend – ja/nein“ ermittelt. Hierfür liegen Vergleichsdaten nicht nur für die OAE-Diagnostik mittels DPOAE, sondern auch der TEOAE vor. Die Abb. 6b zeigt die ROC-Kurven für

die kurzpulsermittelten EDPT (blaue Linie), die Kurzpuls-DPOAE-Amplituden bei  $L_2 = 55$  dB SPL (orange Linie) sowie für zwei Studien zu konventionellen DPOAE und TEOAE (graue Linien). Die Quadrate zeigen dabei die ROC-Kurve basierend auf der mit konventionellen DPOAE erfassten DPOAE-Amplitude bei  $L_2 = 55$  dB SPL ( $L_1 = 65$  dB SPL) für  $f_2 = 1,5$  kHz (offene Quadrate) und  $f_2 = 4$  kHz (geschlossene Quadrate) aus einer Studie von Gorga et al. [7] mit 1267 Ohren von 806 Probanden. Die offenen Kreise entsprechen den TEOAE-Daten aus Gorga et al. [8] für einen besonders geeigneten Frequenzbereich von einer Oktave um 2 kHz. Der Vergleich zeigt, dass bei einer geforderten Sensitivität von 95 % die Rate der falsch-positiven Diagnosen für die Kurzpuls-EDPT bei nur 5 % liegt, für die Kurzpuls-DPOAE bereits bei 15 %, ein Wert, der für konventionelle DPOAE nicht einmal bei Einschränkung auf eine günstige Einzelfrequenz (z. B. 4 kHz) annähernd erreicht wird. TEOAE liegen aber weit darunter; als günstigsten Kompromiss

würde man hier die Anforderung an die Sensitivität auf 80 % reduzieren und immer noch eine Rate der falsch-positiven Diagnosen von 20 % erhalten.

Zeitaufgelöste DPOAE ermöglichen neben einer erhöhten Genauigkeit der objektiven Innenohrdiagnostik durch die extrahierte Distorsionskomponente eine direkte Quantifizierung der kohärenten Reflexionskomponente [24], die zusätzliche Informationen über die funktionelle Integrität des cochleären Verstärkers liefern kann. So ermittelten Wagner et al. [23] eine signifikante Korrelation zwischen Abnahme des Vorhandenseins einer DPOAE-Feinstruktur und zunehmendem Hörverlust. Während eine Erfassung der DPOAE-Feinstruktur mit hohem Zeit- und Messaufwand verbunden ist, können anhand einer einzelnen Kurzpuls-DPOAE-Messung die der Feinstruktur zugrunde liegenden Komponenten direkt ermittelt werden (z. B. **Abb. 2b, c**). Jedoch war ihre Verwendung noch bis vor wenigen Jahren ebenfalls durch einen hohen Zeitaufwand gekennzeichnet. Aus unseren bisherigen Studien und den hier vorgestellten Messdaten lässt sich der Zeitaufwand zur Erfassung von DPOAE-Wachstumsfunktionen mit sechs Anregungspegeln für acht audiometrische Frequenzen zwischen 1 und 8 kHz abschätzen. Während die Messzeit bei Einführung der Quellentrennung mit gepulsten Primärtönen 2009 noch etwa 2 h betrug [22], konnte 2014 eine Reduzierung auf etwa 22 min [26] und in dieser Studie auf 8 min (**Abb. 6**) durch Verkürzung der Stimuluspulse und Anwendung optimierter Anregungspegel erreicht werden. Je nach Grad der Schädigung des cochleären Verstärkers wird, durch eine Verringerung der Anzahl der notwendigen DPOAE pro Wachstumsfunktion mittels adaptiver Stimulationsparadigmen, in näherer Zukunft eine weitere Reduzierung auf 2–5 min erwartet.

## Fazit für die Praxis

- Otoakustische Emissionen spiegeln die Funktionalität des cochleären Verstärkers wider und eignen sich zur

objektiven Diagnostik von Innenohrschädigungen.

- DPOAE bestehen aus zwei Komponenten, die an unterschiedlichen Orten in der Cochlea entstehen.
- Interferenz zwischen den Komponenten reduziert die Genauigkeit der DPOAE in der Bewertung des cochleären Verstärkers.
- Kurzpuls-Primärtöne ermöglichen eine zeitliche Trennung der DPOAE-Komponenten.
- Durch DPOAE-Komponententrennung und optimale Anregungspegel kann die Zuverlässigkeit der Detektion einer Schädigung des cochleären Verstärkers im Vergleich zu konventionellen DPOAE- oder TEOAE-Verfahren deutlich erhöht werden.
- Bei weiterer Reduzierung der Messzeit wird in nächster Zeit das Messverfahren in der klinischen Praxis einsetzbar.

## Korrespondenzadresse



### Prof. Dr. A. W. Gummer

Sektion für Physiologische Akustik und Kommunikation, Universitäts-HNO-Klinik Tübingen  
Elfriede-Aulhorn-Str. 5,  
72076 Tübingen, Deutschland  
anthony.gummer@uni-tuebingen.de

**Danksagung.** Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG Da 487/3-1,2; Gu 194/12-1) gefördert.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Zelle, E. Dalhoff und A. W. Gummer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen gemäß nationalem Recht und der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern

Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Avan P, Büki B, Petit C (2013) Auditory distortions: origins and functions. *Physiol Rev* 93:1563–1619
2. Boege P, Janssen T (2002) Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears. *J Acoust Soc Am* 111:1810–1818
3. Brown AM, Harris FP, Beveridge HA (1996) Two sources of acoustic distortion products from the human cochlea. *J Acoust Soc Am* 100:3260–3267
4. Dalhoff E, Turcanu D, Gummer AW (2011) Forward and reverse transfer functions of the middle ear based on pressure and velocity DPOAEs with implications for differential hearing diagnosis. *Hear Res* 280:86–99
5. Dalhoff E, Turcanu D, Vetešník A, Gummer AW (2013) Two-source interference as the major reason for auditory-threshold estimation error based on DPOAE input-output functions in normal-hearing subjects. *Hear Res* 296:67–82
6. Dhar S, Shaffer LA (2004) Effects of a suppressor tone on distortion product otoacoustic emissions fine structure: why a universal suppressor level is not a practical solution to obtaining single-generator DP-grams. *Ear Hear* 25:573–585
7. Gorga M, Neely S, Ohlrich B et al (1997) From laboratory to clinic: a large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss. *Ear Hear* 18:440–455
8. Gorga MP, Neely ST, Bergman BM et al (1993) A comparison of transient-evoked and distortion product otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired subjects. *J Acoust Soc Am* 94:2639–2648
9. Heitmann J, Waldmann B, Schnitzler H-U et al (1998) Suppression of distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) near 2f<sub>1</sub>-f<sub>2</sub> removes DP-gram fine structure—Evidence for a secondary generator. *J Acoust Soc Am* 103:1527–1531
10. Hoth S, Neumann K (2006) Die diagnostische Aussagekraft der otoakustischen Emissionen. *Prakt Arbeitsmed* 6:18–24
11. Hoth S, Walger M (2014) Otoakustische Emissionen. In: Hoth S, Mühler R, Neumann K, Walger M (Hrsg) Objektive Audiometrie im Kindesalter, 1. Aufl. Springer, Berlin, S 65–98
12. Kalluri R, Shera CA (2001) Distortion-product source unmixing: a test of the two-mechanism model for DPOAE generation. *J Acoust Soc Am* 109:622–637
13. Kemp DT (1978) Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64:1386–1391
14. Kemp DT (1979) Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol* 224:37–45
15. Kummer P, Janssen T, Arnold W (1998) The level and growth behavior of the 2f<sub>1</sub>-f<sub>2</sub> distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. *J Acoust Soc Am* 103:3431–3444
16. Long GR, Talmadge CL, Lee J (2008) Measuring distortion product otoacoustic emissions using continuously sweeping primaries. *J Acoust Soc Am* 124:1613–1626



17. Mauermann M, Uppenkamp S, van Hengel PW, Kollmeier B (1999) Evidence for the distortion product frequency place as a source of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) fine structure in humans. I. Fine structure and higher-order DPOAE as a function of the frequency ratio  $f_2/f_1$ . *J Acoust Soc Am* 106:3473–3483
18. Prieve BA, Gorga MP, Schmidt A et al (1993) Analysis of transient-evoked otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired ears. *J Acoust Soc Am* 93:3308–3319
19. Rhode WS (2007) Distortion product otoacoustic emissions and basilar membrane vibration in the 6–9 kHz region of sensitive chinchilla cochleae. *J Acoust Soc Am* 122:2725–2737
20. Shera CA, Guinan JJ Jr (1999) Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs. *J Acoust Soc Am* 105:782–798
21. Vetešník A, Gummer AW (2012) Transmission of cochlear distortion products as slow waves: a comparison of experimental and model data. *J Acoust Soc Am* 131:3914–3934
22. Vetešník A, Turcanu D, Dalhoff E, Gummer AW (2009) Extraction of sources of distortion product otoacoustic emissions by onset-decomposition. *Hear Res* 256:21–38
23. Wagner W, Plinkert PK, Vonthein R, Plontke SK (2008) Fine structure of distortion product otoacoustic emissions: its dependence on age and hearing threshold and clinical implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:1165–1172
24. Zelle D, Gummer AW, Dalhoff E (2013) Extraction of otoacoustic distortion product sources using pulse basis functions. *J Acoust Soc Am* 134:EL64–EL69
25. Zelle D, Thiericke JP, Dalhoff E, Gummer AW (2015) Level dependence of the nonlinear-distortion component of distortion-product otoacoustic emissions in humans. *J Acoust Soc Am* 138:3475–3490
26. Zelle D, Thiericke JP, Gummer AW, Dalhoff E (2014) Multi-frequency acquisition of DPOAE input-output functions for auditory-threshold estimation. *Biomed Eng/biomed Tech* 59:775–778

## Diagnosen: Wann sind mehrere Ärzte besser?

Kollektive Intelligenz ist ein vielversprechender Ansatz, um bessere ärztliche Entscheidungen zu treffen. Das konnten Studien des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung und des Leibniz-Instituts für Gewässerökologie und Binnenfischerei anhand von Haut- und Brustkrebsdiagnosen bereits zeigen. In einer Folgestudie untersuchten die Wissenschaftler nun, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit die Gruppe erfolgreicher ist als der beste Einzelne in der Gruppe. Dabei kam heraus, dass sich die Ärzte hinsichtlich ihrer Diagnosegenauigkeit ähneln müssen. Nur so können die kombinierten Entscheidungen mehrerer Ärzte die Entscheidung des besten Arztes der Gruppe überflügeln. Dieser Effekt zeigt sich auch bei verschiedenen Gruppengrößen oder unterschiedlichen Leistungsniveaus des besten Arztes innerhalb der Gruppe.

Für ihre Studie berechneten die Wissenschaftler anhand von über 20.000 Bewertungen von mehr als 140 Ärzten die Diagnosegenauigkeit der einzelnen Ärzte. Mit diesen Informationen simulierten sie, unter welchen Bedingungen die mittels Regeln der kollektiven Intelligenz kombinierten Diagnosen treffsicherer sind als Einzeldiagnosen. Das Ergebnis unterstreiche die Bedeutung der Diagnosegenauigkeit der einzelnen Entscheider für das Gesamtergebnis. Dies sollte auch in der Praxis berücksichtigt werden – beispielsweise bei der unabhängigen Doppelbefundung einer Mammografie-Aufnahme durch zwei Ärzte, so die Studienautoren.

**Quelle: Max-Planck-Institut für Bildungsforschung**

[www.mpib-berlin.mpg.de](http://www.mpib-berlin.mpg.de)

basierend auf: PNAS. Advance online publication. doi:10.1073/pnas.1601827113

## Lungenentzündung erhöht das kardiovaskuläre Risiko

Patienten, die eine ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) hatten, sind offenbar besonders gefährdet, ein akutes kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall, tödliche Koronare Herzkrankheit) zu erleiden.

Und dies auch noch viele Jahre später, wie eine neue Studie kanadischer Ärzte zeigt. Anhand der Daten zweier Kohorten mit insgesamt über 21.000 Teilnehmern wurde die Rate akuter kardiovaskulärer Ereignisse im Zeitraum von 10 Jahren nach Behandlung der CAP bei Patienten ohne bekannte vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Pneumonie untersucht.

Es gab ein langfristig signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nach einer Pneumonie, in der ersten Kohorte bis ans Ende des zweiten Jahres, in der zweiten Kohorte auch noch zehn Jahre nach Auftreten der CAP. Die Assoziation von CAP und kardiovaskulären Ereignissen war dabei unabhängig vom Vorliegen bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren. In der zweiten Kohorte lag das relative Risiko, innerhalb der ersten 30 Tage nach Pneumonie ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, vielmal höher als in der Kontrollgruppe, im zehnten Studienjahr immerhin noch doppelt so hoch, so die Studienergebnisse. Denkbar sei als Grund eine experimentell beobachtete kardiale Narbenbildung nach direkter Schädigung von Kardiomyozyten durch Pneumokokken, interpretieren die Autoren.

basierend auf: JAMA (2015) 20;313(3):264–274

**Quelle: Ärzte Zeitung, [www.aerztezeitung.de](http://www.aerztezeitung.de)**